Aus der Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
des Institutes für Anaesthesiologie der Universität Düsseldorf
(Leiter: Prof. Dr. med. J. O. Arndt)

DER EINFLUSS DER REVERSIBLEN KARDIALEN DENERVIERUNG AUF DIE RENALE FLÜSSIGKEITSAUSSCHEIDUNG AN NARKOTISIERTEN UND WACHEN HUNDEN

– Ein Beitrag zur Frage der Blutvolumenregulation –

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

ULRICH GUSSOR UND KLAUS-DIETER STÜHMEIER

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0109

Aus der Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
des Institutes für Anaesthesiologie der Universität Düsseldorf
(Leiter: Prof. Dr. med. J. O. Arndt)

DER EINFLUSS DER REVERSIBLEN KARDIALEN DENERVIERUNG AUF DIE RENALE FLÜSSIGKEITSAUSSCHEIDUNG AN NARKOTISIERTEN UND WACHEN HUNDEN

— Ein Beitrag zur Frage der Blutvolumenregulation —

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

ULRICH GUSSOR UND KLAUS-DIETER STÜHMEIER

1980

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.Prof.Dr.Krüskemper

Referent
gez.:Prof.Dr.Arndt

Korreferent
gez.:Prof.Dr.Müller-Ruchholtz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsangabe

1.Einleitung 2 - 6
1.1 Osmoregulation
1.2 Blutvolumenregulation durch Einflüsse der arteriellen Hochdruckseite auf den Kreislauf
1.3 Volumenregulation durch die Niederdruckseite des Kreislaufs
1.4 Fragestellung

2.Methode 7 - 10
2.1 Material
2.2 Präparation
2.3 Meßparameter
2.4 Versuchsablauf
2.5 Datenanalyse

3.Ergebnisse 11 - 22

4.Diskussion 23 - 26

5.Zusammenfassung 27 - 28

6.Literaturverzeichnis 29 - 32

1.Einleitung

Das Blutvolumen bleibt selbst über einen Zeitraum von siebzehn Jahren konstant (CHIEN et al., 1966), so daß die daran beteiligten Regelmechanismen äußerst genau sein müssen.Dennoch ist es bis auf den heutigen Tag umstritten, welche Regelkreise für die Blutvolumenregulation die entscheidende Rolle spielen. Hauptsächlich drei, konzeptionell auf völlig unterschiedlichen Prinzipien beruhende Vorstellungen beherrschen die Debatte:

1.1 die Osmoregulation, die sozusagen nebenher auch das Blutvolumen beeinflußt,

1.2 die Blutvolumenregulation durch die arterielle Hochdruckseite, die entweder direkt über das Herzminutenvolumen oder indirekt über Baroreflexe die renale Flüssigkeitsausscheidung beeinflußt,

1.3 die Blutvolumenregulation von der Niederdruckseite her, bei der durch Füllungsänderungen des Herzens die renale Flüssigkeitsausscheidung reflektorisch, aber unabhängig vom arteriellen System, beeinflußt wird.

1.1 Osmoregulation

Osmorezeptoren wurden im Dienzephalon von VERNEY (1948) und im Lebergebiet von HABERICH et al.(1965) nachgewiesen. In der ursprünglichen Vorstellung VERNEY's sollte beim Absinken der Blutosmolarität eine Hemmung der ADH Sekretion erfolgen; unter dem dadurch bedingten Flüssigkeitsverlust sollte dann die Blutosmolarität wieder auf Normalwerte ansteigen.

Allerdings ist der Osmoregulation für die Erhaltung eines optimalen Blutvolumens zumindest eine dominierende Rolle nicht zuzusprechen.ARNDT (1965) zeigte, daß zwar durch Wasserinfusion in die A.carotis eine Diurese zu induzieren war, doch ließ sich diese Diurese durch einen Aderlaß von kleiner 10% des geschätzten Blutvolumens (80 ml/kg Körpergewicht) vollständig unterbrechen, wobei darauf hingewiesen werden muß, daß dieser Aderlaß mit keiner signifikanten

Veränderung der Kreislaufparameter einherging, d.h. bei einem so geringen Volumenmangel scheint sich die Osmoregulation der Volumenregulation unterzuordnen.

Ebensowenig spielen offensichtlich Osmorezeptoren in der Leber eine Rolle.So ist z.B. im Entblutungsschock die Leber von der Durchblutung ausgeschlossen, so daß keine akute Messung in diesem Bereich unter hypovolämischen Bedingungen gewährleistet ist.

Somit bestehen prinzipielle Vorbehalte gegen die Vorstellung von der "nebenamtlichen" Volumenregulation durch die Osmorezeptoren; zudem ist es nur schwer vorstellbar, wie über diese Mechanismen isoosmotische Flüssigkeitsverluste wie nach Blutungen oder Flüssigkeitsverlusten, die an Elektrolytverschiebungen gekoppelt sind, wie z.B. nach Schwitzen oder Diarrhoe, zu kompensieren sind.

1.2 Blutvolumenregulation durch Einflüsse der arteriellen Hochdruckseite auf den Kreislauf

Proponenten dieser Vorstellung stellen blutvolumenabhängige Änderungen des Herzminutenvolumens oder den damit einhergehenden Änderungen des arteriellen Drucks in den Vordergrund der Debatte.So wiesen BORST (1948) und BORST et al.(1960) auf den Zusammenhang zwischen inadäquatem Herzminutenvolumen und der Retention von Wasser und Elektrolyten hin.Dabei können die Veränderungen der renalen Ausscheidung entweder direkt über die Alteration des Herzminutenvolumens bzw. der damit verbundenen Veränderung des arteriellen Drucks oder indirekt über die Barorezeptoren vermittelt werden.

GUYTON u.COLEMAN (1967) negieren jedoch jeden zentralen Einfluß auf die Flüssigkeitsregulation.Sie postulieren, daß Änderungen der Gesamtkörperflüssigkeit eine gleichsinnige Veränderung des Herzminutenvolumens und auch des arteriellen Blutdrucks bewirken, so daß über eine gleichsinnige Veränderung der renalen Flüssigkeitsausscheidung "autonom" das Blutvolumen konstant gehalten werde.Die autonome Regulation des peripheren Widerstandes, der für die Konstanthaltung des arteriellen

Blutdrucks notwendig ist, soll über den Sauerstoffbedarf und den CO_2-Überschuß der einzelnen Gewebe bewirkt werden.

Dieses Konzept der Regulation von der arteriellen Hochdruckseite her mag zwar für extreme Blutvolumenänderungen in Richtung Hypovolämie seine Berechtigung haben, ob es aber unter physiologischen Bedingungen eine Rolle spielt, ist zweifelhaft; denn es ist weitgehend akzeptiert, daß kleinere Blutvolumenänderungen keinen Effekt auf das Herzzeitvolumen und den arteriellen Druck haben (HENRY et al.,1968),(ZEHR et al.,1971). Zudem ist gezeigt worden, daß baroreflexinduzierte Veränderungen des Blutdrucks transitorischer Natur sind und keine Auswirkungen auf die Langzeiteinstellung des Blutdrucks haben. (COWLEY et al.,1973) und REEVES et al.(1961) wiesen darauf hin, daß auch das Herzzeitvolumen unabhängig von den Barorezeptoren eingestellt wird.

Schließlich wohnen auch diesem Konzept prinzipielle Schwierigkeiten inne; denn die Drucke auf der arteriellen Seite sind dynamisch definiert, d.h. flußabhängig, von der Relation zwischen Herzzeitvolumen und Ausstrom aus dem arteriellen System abhängig,so daß eine Perzeption des Blutvolumens über die Barorezeptoren des arteriellen Systems somit nicht möglich ist.

1.3 Volumenregulation durch die Niederdruckseite des Kreislaufs

Während die Beziehung zwischen Blutvolumen und Osmoregulation einerseits oder auch der arteriellen Hochdruckseite andererseits offensichtlich indirekter Natur ist, ist sie demgegenüber direkter Natur auf der Niederdruckseite des Kreislaufs.Vom Funktionsprinzip sind die Drucke hier nämlich nicht von der Strömung, d.h. vom Herzzeitvolumen abhängig, sondern vom Volumen.Sie sind somit statischer Natur und resultieren aus der Wechselwirkung zwischen Volumen und Kapazität des Systems.Geringe Druck-und Volumenänderungen haben dabei zunächst keine Rückwirkungen auf die arterielle Hochdruckseite; denn solange die Blutvolumenänderungen $\pm$ 20% nicht überschreiten, bleibt zumindest der arterielle Druck nahezu unbeeinflußt (HENRY et al.,1968).Aufgrund der relativ großen

Dehnbarkeit des intrathorakalen Gefäßabschnitts des Niederdrucksystems wirken sich übrigens Blutvolumenänderungen unter geringen Druckänderungen hier besonders stark auf die Weite dieses Gefäßabschnitts aus, und es ist sicherlich kein Zufall, daß die herznahen Venen und das Herz, im besonderen die Vorhöfe so reichhaltig mit dehnungsempfindlichen Mechanorezeptoren ausgestattet sind.Daß diese Rezeptoren Volumenänderungen perzeptieren können, ist zumindest aufgrund der engen Korrelation zwischen dem intrathorakalen Blutvolumen und der Entladungsrate der vagalen Afferenzen wahrscheinlich (NONIDEZ,1937),(COLERIDGE,1964),(ARNDT, 1979).Weiter ließ sich aber auch zeigen, daß zwischen dem Dehnungsgrad der intrathorakalen Gefäße und der renalen Flüssigkeitsausscheidung eine ebenso enge Beziehung besteht.So führen Manipulationen, die mit einer Zunahme des thorakalen Volumens einhergehen, wie Beatmung mit negativem Druck, Ballondehnung im linken Vorhof, Eintauchen eines Menschen in ein thermoindifferentes Wasserbad, alle zu einer Diurese (BAZETT,1924),(HENRY et al., 1956),(EPSTEIN,1978).

Antidiuresen fanden sich hingegen immer dann, wenn das Volumen im herznahen Gefäßgebiet gesenkt wurde, wie bei Beatmung mit positivem Druck, Herabsetzung des transmuralen Drucks, Hämorrhagie (GAUER u.HENRY , 1976).

Diese Beobachtungen, wie insbesondere auch die Tatsache, daß Ballondehnung des linken Vorhofs Diuresen auslöst, die durch Vaguskühlung reversibel zu blockieren sind, stützen die Vorstellung, daß die renale Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung durch die Dehnung des thorakalen Anteils des Niederdrucksystems reflektorisch beeinflußt wird (HENRY u.PEARCE, 1956).

1.4 Fragestellung

Die Frage nach der Bedeutung der Herzinnervation für die renale Ausscheidung ist jedoch erneut zur Debatte gestellt worden, nachdem sich GOETZ u. Mitarb. (1975) kritisch in einem Übersichtsartikel mit den bislang vorliegenden Ergebnissen und ihrer Deutung auseinandersetzten.Ihre Kritik richtete sich nicht gegen das Konzept der reflektorischen Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz vom

Herzen aus, sondern gegen die Deutung der bislang erzielten Ergebnisse.So führten grobe Methoden wie Über- und Unterdruckbeatmung, Transfusion und Aderlaß, sowie Ballondehungsversuche im Vorhof nicht nur zu einer Veränderung der Harnausscheidung, sondern auch zu einer Alteration der arteriellen Hochdruckseite. Spezifischere Methoden wie Vagusdissektion oder -kühlung zerstörten neben den Afferenzen aus dem intrathorakalen Gefäßbett auch Afferenzen aus dem Abdominal- und Lungengebiet.Somit konnte bei keinem der beiden Ansätze mit Sicherheit gesagt werden, welche Seite die Niere primär beeinflußte.

Damit ist die Frage nach der reflektorischen Wechselwirkung zwischen Herz und renaler Ausscheidungsfunktion wieder aktuell geworden, allerdings unter dem Aspekt, die kardiale Innervation selektiv zu manipulieren, dabei aber möglichst gerichtete Effekte auf die arterielle Hochdruckseite zu vermeiden.Unter diesem Blickwinkel erschien die Instillation von Lokalanästhetika in die Perikardhöhle (PLA) als Methode der Wahl, da gezeigt werden konnte, daß bei diesem Verfahren einerseits eine kreislaufwirksame Tamponade verhindert werden konnte, andererseits aber kardiale Afferenzen selektiv zu blockieren waren, ohne daß andere Rezeptorareale wie z.B. Lunge und Abdomen beeinträchtigt wurden (SAMODELOV et al.,1978).

Es wird hier gezeigt werden, daß die PLA nicht nur eine Antidiurese auslöst, sondern daß sie auch durch Blutvolumenexpansion normalerweise zu provozierende Diuresen blockiert.Diese Effekte lassen sich sowohl an narkotisierten als auch an wachen Tieren nachweisen, ohne daß gerichtete Auswirkungen auf die arterielle Hochdruckseite zu beobachten sind.Damit wird das Konzept der Blutvolumenregulation durch die Niederdruckseite mit der hier vorgelegten Studie unterstützt.

2. Methode

2.1 Material

Die Untersuchung erfolgte an 18 Bastardhunden beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 14 und 22 kg (Mittelwert 16,4 ± 0,6 kg).

Die Chloralosenarkose wurde mit 80 mg/kg Körpergewicht (1%-ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung) eingeleitet und dann während des Versuches mit 22,5 ± 2,8 mg/kg und Stunde aufrechterhalten.

Intraoperative Blutverluste wurden mit einem Hydroxyäthylstärke-Plasmaexpander (Plasmasteril^{R},Pfrimmer) ausgeglichen.Zusätzlich wurde im gesamten Versuch mit 5,9 ± 0,7 ml/kg und Stunde einer 0,9%-igen NaCl-Lösung hydriert, um einen genügenden Harnfluß zu garantieren.

Mindestens 12 Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Tieren auf Vorschlag von LADD (1951/52) 200-400 ml isotonische Kochsalzlösung über eine Magensonde zugeführt, um eine ausreichende Hydrierung zu erreichen.Zusätzlich erhielten die Tiere in der Nacht vor dem Versuch Wasser ad libitum.

Der Urin der Tiere wurde zum Ausschluß grober Nieren- und Stoffwechselstörungen vor Versuchsbeginn mit dem Combur-^{N} Test (Boehringer Mannheim) auf Glucose, Albumin, Ketokörper und Erythrozyten untersucht.

2.2 Präparation

Nach Thorakotomie im 5.ICR links wurden zur Instillation des Lokalanästhetikums in die Perikardhöhle zwei weiche Silikonkautschukkatheter in Höhe beider Herzohren in das Perikard wasserdicht eingenäht.Die Perikardhöhle wurde nach Befestigung von zwei Schrittmacherelektroden auf dem linken Herzohr wasserdicht mit einer fortlaufenden Naht verschlossen.

Nach schichtweisem Verschluß des Thoraxes wurde der Pneumothorax über eine Drainage im 7.ICR abgesaugt, so daß die Tiere wieder spontan atmen konnten.

Zur Registrierung der Kreislaufparameter wurden Katheter über die A. und V. femoralis bis in die Aorta descendens bzw. in den rechten Vorhof geschoben, sofern es sich um Tiere handelte, die nur in Narkose untersucht werden sollten.Bei Tieren, die auch wach untersucht werden sollten, wurden Katheter in die Aorta descendens implantiert bzw. von der V.jugularis in den rechten Vorhof vorgeschoben und zwischen den Schulterblättern ausgeleitet.

Die Harnproben wurden durch einen transurethral gelegten Blasenverweilkatheter gewonnen.

Stichprobenartig wurden pO_2, pCO_2 und der pH-Wert des Blutes gemessen.Bei Abweichung des pH-Wertes aus dem Normbereich von 7,36 - 7,42 wurden sie durch die Gabe von $NaHCO_3$korrigiert. Weiterhin wurde darauf geachtet, daß die Rektaltemperatur zwischen 37,5 und 38,5°C lag.

2.3 Meßparameter

1.) Harnfluß : gemessen wurde das Harnminutenvolumen $\dot{v}$ = ml/min,

2.) Elektrolyte : Natrium- (Na) und Kalium- (K) Konzentrationen in Blutplasma und Urin wurden mit dem Photometer "Eppendorf" in mäq/l gemessen,

3.) Osmolarität : Osmolarität des Plasmas und des Urins wurden mit dem Osmometer "Knauer" in mOsm/l bestimmt.

Aus diesen Größen wurde dann die U/P Ratio , osmolare Clearance, die Freiwasserclearance sowie die Natrium- und Kaliumausscheidung berechnet:

U/P Ratio $U/P = \frac{\text{Osmolarität Urin (U)}}{\text{Osmolarität Plasma (P)}}$

osmolare Clearance $C_{osmol} = \frac{u \times \dot{v}}{P}$

Freiwasserclearance $C_{H_2O} = \dot{v} - \frac{u \times \dot{v}}{P}$

$$\text{Natrium/Kaliumausscheidung Na/K} = \frac{\text{mäq} \times \dot{v}}{1}$$

Zu Beginn jeder Urinsammelperiode wurde arterielles Blut zur Bestimmung der Plasmaosmolarität entnommen.Die Dauer der Urinsammelperioden betrug 15 - 20 Minuten.Am Ende der Sammelperiode wurden 10 ml Aqua dest. zur Blasenspülung instilliert.Durch Insufflation von 30 ml Luft und unter leichtem Anheben der Blase wurde diese vollständig entleert.Die einmal gewählte Periodendauer wurde im gesamten Versuch beibehalten.

Folgende Kreislaufparameter wurden fortlaufend registriert: die Drucke in der Aorta descendens und im rechten Vorhof mit Hilfe von P 37 B bzw.23 Db Statham Elementen über flüssigkeitsgefüllte Katheter, die Herzfrequenz über einen EKG-gesteuerten Kardiotachometer.

2.4 Versuchsablauf

Auf Vorschlag von HENRY (1956) begannen die Versuche stets zwei Stunden nach Operationsende.Zu diesem Zeitpunkt hatten sich die Kreislaufverhältnisse hinsichtlich Blutdruck, Herzfrequenz sowie auch die Harnausscheidung stabilisiert.Die Tiere befanden sich im Versuch stets in rechter Seitenlage.

Die Perikardhöhle wurde mit 10- 20 ml einer körperwarmen Kochsalzlösung so gefüllt, daß keine Veränderungen der Kreislaufparameter (Blutdruck, Blutdruckamplitude und Herzfrequenz) auftraten, somit bestand keine kreislaufwirksame Herzbeuteltamponade.

Zur perikardialen Lokalanästhesie wurde die Kochsalzlösung gegen eine 2%-ige, körperwarme Procainlösung gleicher Menge ausgetauscht.

Durch Absaugen des Lokalanästhetikums und anschließende mindestens viermalige Spülung des perikardialen Raumes mit 0,9%-iger körperwarmer NaCl-Lösung wurde die PLA wieder aufgehoben.In neurophysiologischen Vorversuchen mit Vagusableitung hatte sich dieses Verfahren als ausreichend erwiesen; denn unter diesen Bedingungen ließ sich die Aktivität kardialer Afferenzen reversibel blockieren (PASCH,1979).

Die Effekte der PLA auf den Kreislauf und die Harnausscheidung wurden unter folgenden Bedingungen untersucht:

1.) am normovolämischen Tier.

Hierbei kam es hauptsächlich darauf an, den Blockadeeffekt auf den spontanen Harnfluß zu studieren.Die Länge der Harnsammelperiode betrug je nach Harnfluß 15 - 20 Minuten.Die Effekte der einstündigen Blockade wurden jeweils auf die vorhergehende und nachfolgende Kontrollperiode bezogen.

2.) am hypervolämischen Tier

Die Expansion des Blutvolumens um 15 - 25% wurde innerhalb von fünf Minuten mit einer isoosmotisch, isoonkotisch eingestellten Plasmasteril-Lösung durchgeführt.Die Effekte der PLA wurden hierbei auf die Harnausscheidung unter Expansion des Blutvolumens untersucht.Dabei wurde die Blockade fünf Minuten vor Applikation des Volumenexpanders gesetzt und für eine Stunde aufrechterhalten. Nach Aufheben der Blockade wurde solange zugewartet, bis das zugeführte Volumen renal ausgeschieden war.War dies der Fall, wurde das Blutvolumen erneut um die gleiche Menge ausgedehnt, diesmal jedoch ohne PLA.Verglichen wurde hierbei die Urinproduktion unter der PLA mit der ohne Lokalanästhesie nach Volumenexpansion. Volumenreiz unter PLA und Kontrollvolumenreiz wurden randomisierend durchgeführt.

2.5 Datenanalyse

Da nur Daten miteinander verglichen wurden, die am gleichen Tier gewonnen wurden, erschien es berechtigt, den Student- t Test für gepaarte Daten anzuwenden.Dabei wurden die Differenzen als signifikant bezeichnet, wenn die 2p-Werte mindestens kleiner 0,05 waren.

3. Ergebnisse

Die perikardiale Lokalanästhesie bewirkte regelmäßig eine Antidiurese, bzw. blockierte die nach Volumenexpansion zu erwartende Diurese ohne dabei gerichtete Effekte auf Blutdruck, Blutdruckamplitude und Herzfrequenz zu haben.Diese Feststellung sowie der Versuchsablauf seien zunächst anhand einer Abbildung eines Einzelversuches (Abb. 1) erläutert.Wie zu erkennen ist, nimmt die Harnausscheidung während der Blockadeperiode deutlich ab, um nach dem Auswaschen des Procains wieder anzusteigen. Auch nach Volumenexpansion geht die Harnausscheidung unter der Blockade nicht über die Vorwerte hinaus, die erwartete Diurese wird also unterdrückt und kommt erst nach Beendigung der PLA wieder ingang.Ohne Blockade aber, am Ende des Versuches, führt eine erneute Volumenexpansion zu einer prompten und starken Diurese.

Die Expansion des Blutvolumens wird erwartungsgemäß von einem starken Anstieg des zentralen Venendrucks begleitet, der sich übrigens erst dann wieder dem Ausgangswert nähert, nachdem das zugeführte Volumen bilanzmäßig ausgeschieden wurde.Dies unterstreicht die enge Beziehung zwischen Blutvolumen und dem Druck im intrathorakalen Anteil des Niederdrucksystems bzw. dem Dehnungszustand der intrathorakalen Gefäßabschnitte.Besonders hervorzuheben ist, daß sich die PLA weder auf den Blutdruck, die Blutdruckamplitude noch die Herzfrequenz gerichtet auswirkt.

Die zunächst erstaunlich geringe Auswirkung der PLA auf die hier gemessenen Kreislaufparameter geht auch aus der zusammenfassenden Darstellung in Abbildung 2 hervor.Sie beziehen sich auf die Zeiten vor, während und nach der Blockade des spontanen Harnflusses am normovolämischen Tier.Die Herzfrequenz steigt im Mittel während der Blockade um 9 Schläge/min geringfügig an, was zum Teil damit zusammenhängt, daß bei über 50% der Experimente im Verlauf der PLA temporär eine Bradykardie auftrat , die durch Schrittmacherstimulation abgefangen wurde.Zu erkennen ist weiterhin, daß die Herzfrequenz nach Ausspülen des Procains aus

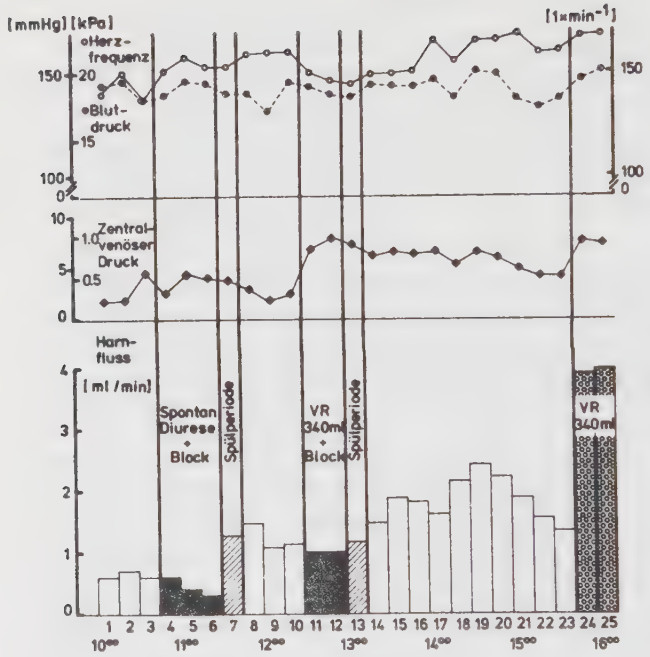

Abbildung 1 Harnausscheidung und Kreislaufparameter unter perikardialer Lokalanästhesie am normo- (Periode 4-6) und hypervolämischen Hund (Periode 11 u.12).Einzelversuch vom 5.12.1977.Wie zu erkennen ist, kommt es unter PLA zu einer Antidiurese,die nach Auswaschen des Procains wieder in eine Diurese umschlägt (Periode 8 -10).Trotz des etwa vergleichbaren Anstiegs des ZVD infolge gleicher Volumenexpansion kommt es zu einer Antidiurese unter der PLA, wohingegen eine prompte und starke Diurese ohne PLA auftritt (Periode 24 u.25).Die registrierten Kreislaufparameter änderten sich nicht gerichtet. Danach führt die PLA sowohl am normo- als auch am hypervolämischen Tier zu einer Antidiurese,ohne gerichtete Auswirkungen auf die Kreislaufparameter zu haben.

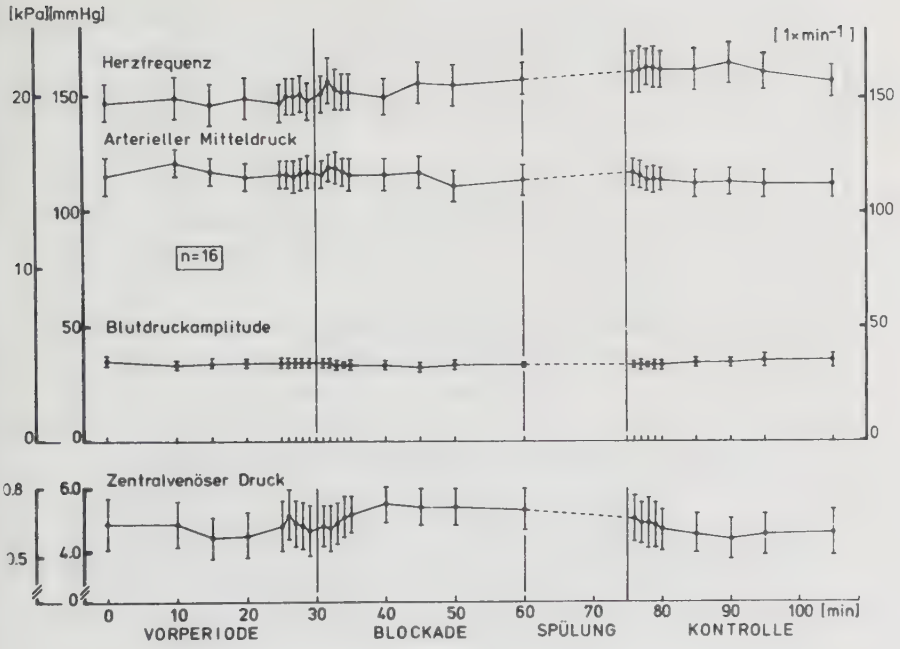

Abbildung 2 Verschiedene Kreislaufparameter unter perikardialer Lokalanästhesie. Zusammenfassende Darstellung der Beobachtungen an 16 normovolämischen, narkotisierten Hunden (Mittelwert ± SEM). Beachtenswert ist der geringe Einfluß der PLA auf die hier gemessenen Kreislaufparameter. Es ließen sich keine statistisch zu sichernden Unterschiede feststellen.

dem Perikardbeutel weiter leicht ansteigt.Doch lassen sich weder Veränderungen zur Vor- noch zur Nachkontrollperiode statistisch sichern.Ebensowenig beeinflußt die PLA den Blutdruck und die Blutdruckamplitude.Schließlich ist auch der geringe Anstieg des ZVD im Mittel von 4,7 auf 5,4 cm H_2O statistisch nicht signifikant.

Ähnliche Verhältnisse finden sich auch am wachen Tier.Nach Abb. 3 bleiben auch hier Blutdruckamplitude und Blutdruck nahezu unbeeinflußt unter der Blockade, lediglich die Herzfrequenz fällt in der zweiten Versuchshälfte ab.

Insgesamt ist deshalb der Schluß berechtigt, daß sich die PLA am wachen wie am narkotisierten, normovolämischen Tier auf Blutdruck, Blutdruckamplitude und Herzfrequenz nicht gerichtet auswirkt.

Ähnlich lagen die Verhältnisse nach Volumenexpansion am hypervolämischen Tier.Nach Abb. 4 kommt es unter der Volumenexpansion, sowohl mit als auch ohne Blockade, jeweils zu einem deutlichen, etwa gleichstarken Anstieg des zentralen Venendruckes,dabei ändern sich Blutdruck, Blutdruckamplitude und Herzfrequenz nicht nennenswert unter der PLA, obwohl Blutdruck und Herzfrequenz ohne Blockade geringgradig anstiegen.

Es konnten keine prinzipiellen Unterschiede des Kreislaufverhaltens zwischen wachen und narkotisierten Hunden beobachtet werden.

Es ist deshalb wohl der Schluß berechtigt, daß die PLA weder am normo- noch am hypervolämischen Tier gerichtete Änderungen an den gemessenen Kreislaufparametern auslöst.

Im Gegensatz zum Verhalten der Kreislaufparameter wirkt sich die PLA jedoch auf die Harnausscheidung gerichtet aus, denn in 17 von 19 Versuchen kam es zu einer deutlichen Antidiurese.Nach der Übersicht in Abb. 5 betrug die Abnahme des Harnflusses 25-75% des Kontrollwertes bei den narkotisierten wie bei drei wachen Tieren.Bei zwei narkotisierten Tieren trat eine geringfügige Diurese auf.Diese Ausnahmen sind insofern Sonderfälle, als in einem Fall in der Vorperiode ein extrem niedriger Harn-

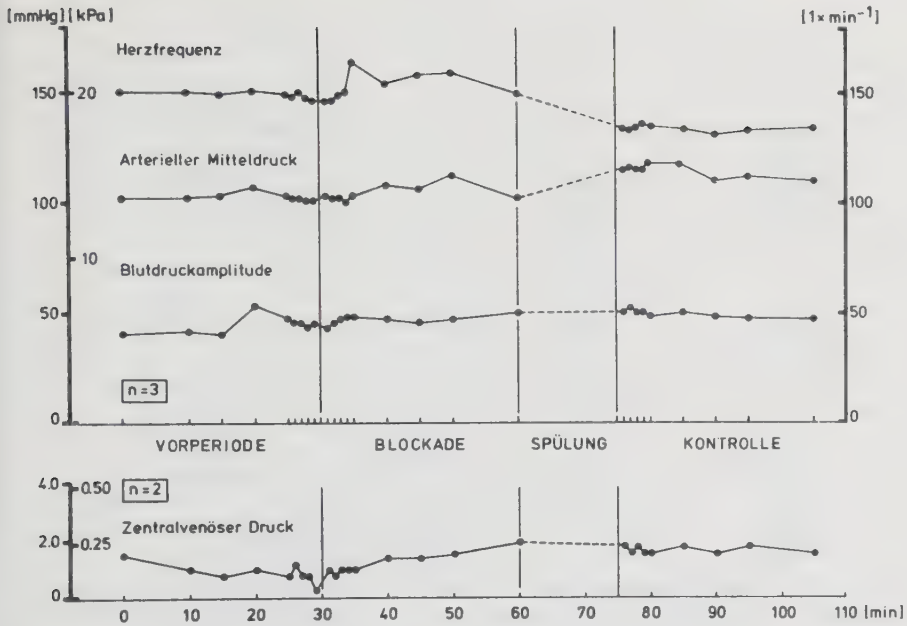

Abbildung 3 Herz- und Kreislaufparameter unter PLA bei drei bzw.zwei wachen, normovolämischen Hunden (Mittelwerte).Während zentraler Venedruck und Blutdruckamplitude nahezu unbeeinflußt bleiben, weisen arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz leichte Auswirkungen der Beendigung der PLA auf (Abschalten des Schrittmachers, mehrmaliges Spülen des Perikardbeutels), in Folge dessen kommt es zu einem leichten Blutdruckanstieg und Abfall der Herzfrequenz.Die Rückwirkungen der PLA auf die hier gemessenen Kreislaufparameter der wachen Hunde sind ebenso gering wie bei den narkotisierten Tieren.

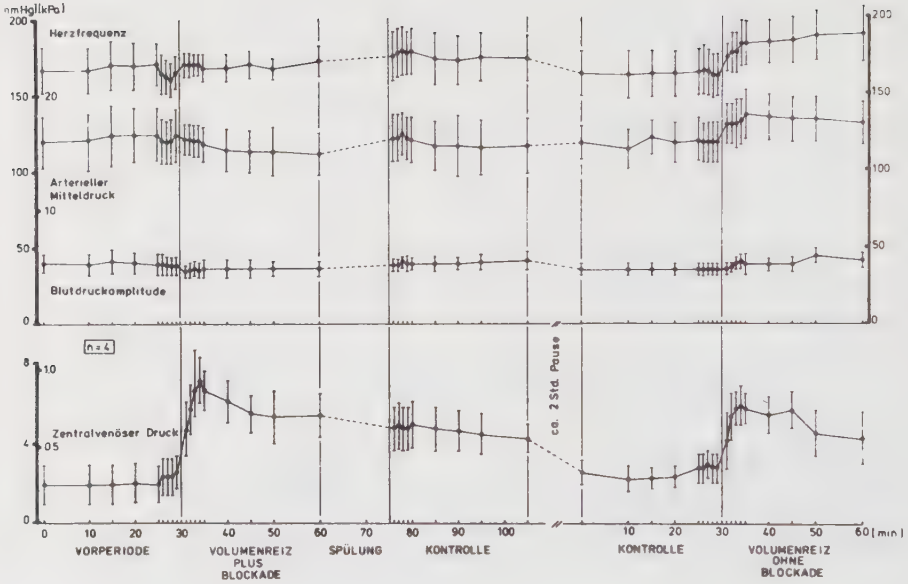

Abbildung 4 Herz- und Kreislaufparameter von vier hypervolämischen, narkotisierten Hunden (Mittelwerte± SEM).Während der zentralvenöse Druck sowohl unter der Blockade als auch ohne Blockade unter der Volumenexpansion ansteigt, bleiben der arterielle Mitteldruck wie auch die Herzfrequenz mit Blockade unverändert, um unter Volumenlast dann geringfügig anzusteigen.Keine Veränderungen lassen sich an der Blutdruckamplitude ausmachen. Mit Ausnahme des zentralen Venendrucks hat die Volumenexpansion,sowohl mit als auch ohne Blockade, keine größeren Einflüsse auf die Kreislaufparameter als die PLA am normovolämischen Tier.

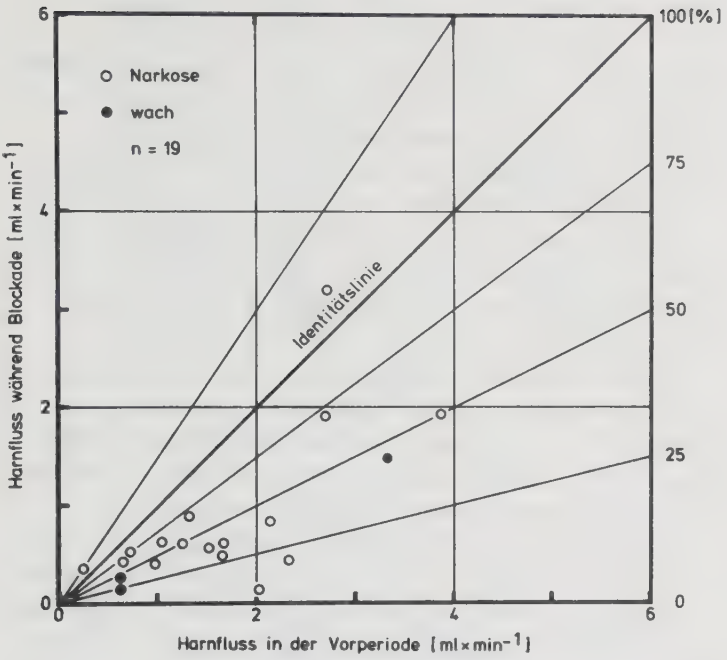

Abbildung 5 Harnfluß vor und während PLA.Ergebnisse von 16 narkotisierten und drei wachen, normovolämischen Hunden.Absolutwerte vor der Blockade (Abszisse) und unter der Blockade (Ordinate).

In Bezug auf die Identitätslinie (Harnfluß unter beiden Bedingungen gleich) nimmt der Harnfluß in der überwiegenden Zahl der Experimente deutlich um 25 - 75% ab, d.h. perikardiale Lokalanästhesie resultiert in einer Antidiurese.

fluß von 0,22 ml/min bestand, und deshalb ist der Anstieg auf 0,28 ml/min sicherlich nicht überzubewerten, denn die Differenz bewegt sich am Rande der Meßgenauigkeit.Zum anderen Fall ist zu bemerken, daß hier zwar der Spontanharnfluß nicht zu blockieren war, daß aber im späteren Versuchsablauf die Blockade unter Volumenexpansion zu einer deutlichen Antidiurese führte.

Diese beiden Ausnahmen schränken also die Schlußfolgerung, daß die PLA zu einer Antidiurese führt, somit in keiner Weise ein, zumal die statistische Prüfung eine hochsignifikante Abnahme der Harnausscheidung um 42,8% ($2p<0,001$) unter der PLA u.a. gegenüber der Vor- wie auch gegenüber der Nachkontrollperiode ergab.

Nach der detailierten Analyse des Harns geht die Antidiurese mit einer verminderten Ausscheidung fester Bestandteile, bei unverminderter Ausscheidung osmotisch freien Wassers einher. Wie der Abb. 6 (Analyse für narkotisierte Tiere) zu entnehmen ist, nimmt mit der Harnausscheidung vor allem die osmolare Clearance bei konstanter Freiwasserclearance ab.Die reduzierte Ausscheidung osmotisch wirksamer Substanzen geht übrigens auch mit einer Verminderung der Natrium - und, in der Tendenz, auch mit einer Verminderung der Kaliumausscheidung einher.Auch diese Effekte sind nach Abb. 6 reversibel.

An drei wachen Tieren, deren Ergebnisse in Abb. 7 zusammengestellt wurden, fanden sich ähnliche Ausscheidungsmuster wie bei den narkotisierten Tieren.

Perikardiale Lokalanästhesie löst also am normovolämischen Tier eine reversible Antidiurese aus, die im wesentlichen auf einer Verminderung osmotisch wirksamer Bestandteile beruht.

Es fragt sich natürlich weiter, ob und inwieweit die PLA Diuresen blockieren kann, die normalerweise durch Expansion des Blutvolumens provoziert werden können.Daß dies in der Tat der Fall ist, sei an jenen vier Versuchen in Abb. 8 belegt, bei denen es möglich war, jeweils im gleichen Versuch den Effekt einer akuten Volumenexpansion mit und ohne Blockade zu vergleichen.

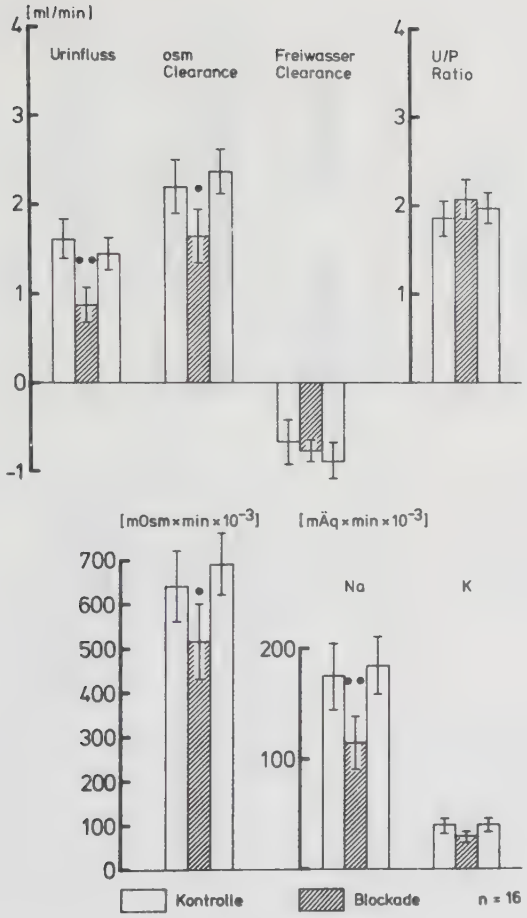

Abbildung 6 Ausscheidungsfunktion der Niere unter PLA(Mittelwert ± SEM) von 16 Versuchen an narkotisierten,normovolämischen Hunden (• 2p<0,05, •• 2p<0,01).
Unter der PLA nehmen der Urinfluß und die Natriumausscheidung reversibel und signifikant ab, ebenso die Osmolarität und die osmolare Clearance.In der Tendenz ähnliche, doch statistisch nicht zu sichernde Einflüsse sind für die U/P Ratio und die Kaliumausscheidung feststellbar.Demgegenüber verhält sich die Freiwasserclearance indifferent.Danach wirkt sich die PLA vorwiegend auf die Ausscheidung fester Bestandteile,nicht jedoch auf die Ausscheidung osmotisch freien Wassers aus.

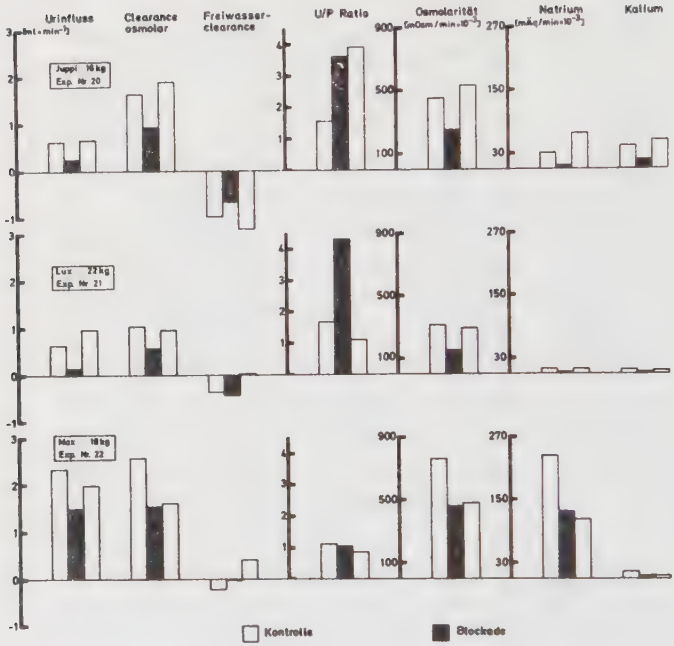

Abbildung 7 Ausscheidungsveränderungen der Niere unter der PLA an drei wachen, normovolämischen Hunden. Auch am wachen Tier bewirkt die PLA eine reversible Abnahme der Ausscheidung fester Harnbestandteile, nicht aber von osmotisch freiem Wasser.

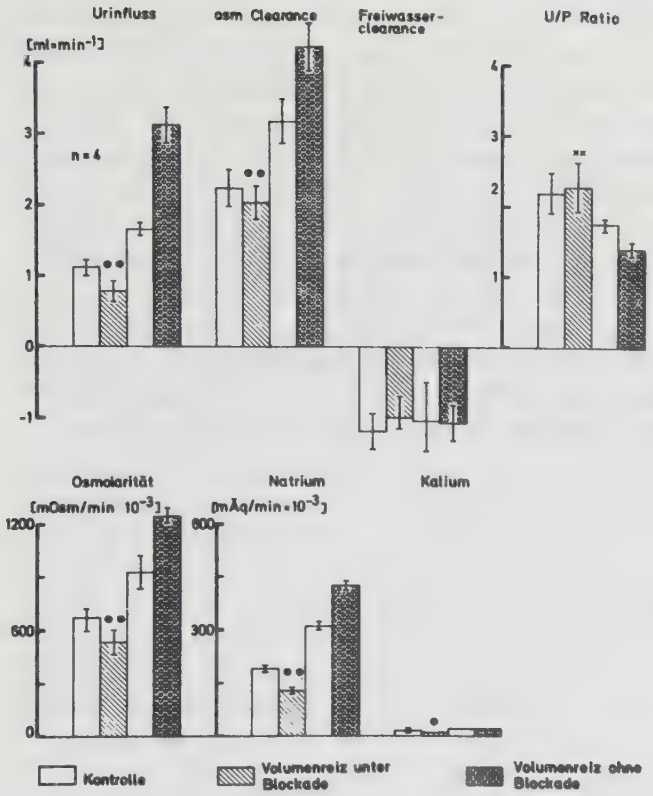

Abbildung 8 Harnausscheidungsänderungen unter Volumenbelastung mit und ohne PLA an vier narkotisierten Hunden(Mittelwerte± SEM).Es ergeben sich deutliche, statistisch hoch signifikante Änderungen beim Harnfluß, der osmotischen Clearance, der Osmolarität und der Natriumausscheidung, wenn man die Harnausscheidung unter der PLA mit der ohne PLA nach Volumenbelastung vergleicht. Signifikante Einflüsse sind ebenfalls auf die U/P Ratio und die Kaliumausscheidung feststellbar, wohingegen sich die Freiwasserclearance wiederum indifferent verhält.Expansion des Blutvolumens ohne Blockade führt zu einer Diurese, mit Blockade jedoch kommt es zu einer Antidiurese.Betroffen ist hauptsächlich die Ausscheidung fester Bestandteile, nicht die von freiem Wasser.

Daran wird deutlich, daß die Volumenexpansion unter Blockade sogar von einer Antidiurese begleitet wird, daß aber die Diurese deutlich zu Tage tritt, wenn das Blutvolumen ohne Blockade expandiert wurde.Auch bei diesen Versuchen war primär die Ausscheidung fester Bestandteile nicht jedoch die Ausscheidung freien Wassers betroffen.

Danach ist also auch eine durch Expansion des Blutvolumens normalerweise zu provozierende Diurese mit der perikardialen Lokalanästhesie reversibel zu blockieren.

Die unter Chloralosenarkose erzielten renalen Elektrolyt- und Flüssigkeitsausscheidungsveränderungen infolge PLA waren auch am wachen Tier reproduzierbar (Abb. 5 und 7).Somit dürfte die Narkose keinen Einfluß auf die erzielten Ergebnisse haben.

4. Diskussion

Wie sind die Resultate, die überraschende Stabilität der gemessenen Kreislaufparameter einerseits und die systematischen Effekte auf die Ausscheidungsfunktion der Niere andererseits, zu deuten? Hier interessiert zunächst die lokale Wirkung des Procains im Perikardbeutel.Zwei Wirkungsmöglichkeiten bieten sich prinzipiell an: 1.) Procain könnte aufgrund seiner direkten membranabdichtenden Wirkung gegenüber Natrium- und Kaliumionen eine Abnahme der Inotropie bewirken (BRAZIER, 1972), (BÜCH u. RUMMEL, 1977).2.) Ebenso wäre eine reversible Denervierung des Herzens denkbar.Davon ist die zweite Deutung allerdings wahrscheinlicher; denn eine ins Gewicht fallende, die Pumpfunktion des Herzens beschneidende Veränderung der kardialen Inotropie ist nicht mit dem stabilen Blutdruck bei konstanter Blutdruckamplitude und Herzfrequenz in Einklang zu bringen.

Was nun die Wirkung des Procains auf die kardiale Innervation angeht, so ließ sich nachweisen, daß das Herz selektiv denerviert wurde und zwar efferent wie afferent.Nach neurophysiologischen Studien werden nämlich Vagusafferenzen, denen bekanntlich eine führende Rolle als afferenter Schenkel kardialer Reflexe zugeschrieben wurde (HENRY et al., 1956), schon mit 0,64%-iger Procainlösung reversibel blockiert, wobei die minimale Blockadegrenzkonzentration bei 0,1% lag (SAMODELOV et al., 1978).

Für die reversible Blockierung der sympathischen Efferenzen werden 0,5 % und für die parasympathischen Efferenzen sogar nur 0,1 % Procainlösung benötigt (POHL, 1979).

Bemerkenswerterweise beeinflußt die lokale Denervierung des Herzens kaum Herzfrequenz, Blutdruck und Blutdruckamplitude.Das ist zunächst überraschend, da neben der Blockade der Afferenzen auch die efferente sympathische wie parasympathische Innervation blockiert wird.Ähnliches wurde jedoch schon früher beobachtet. SCHER (1976) fand unter PLA mit Procain am wachen Hund weder Rückwirkungen auf den Blutdruck noch auf die Herzfrequenz, vor

allem aber blieb auch das Herzzeitvolumen konstant.Ähnlich geringe Rückwirkungen auf die Kreislaufverhältnisse findet man auch nach Herztransplantationen am Menschen (BECK et al.,1969). Zum gleichen Ergebnis kommen auch JOSE (1966) und ATKINS u. HORWITZ (1977) bei der pharmakologischen Denervierung des Herzens mit Atropin und einem ß-Sympathicolyticum am Menschen.Somit stehen die eigenen Beobachtungen hinsichtlich der untergeordneten Rolle der efferenten kardialen Innervation zumindest für die Druckverhältnisse und wohl auch für die Flußverhältnisse auf der arteriellen Hochdruckseite mit der Literatur in Einklang. Damit scheiden nach unseren Beobachtungen druckbedingte,direkte oder über Barorezeptoren vermittelte von der Hochdruckseite ausgehende Rückwirkungen auf die Niere als auslösende Mechanismen für die beobachteten Nierenfunktionsänderungen aus, so daß die Bedeutung der kardialen afferenten Innervation als Ausgangspunkt reflektorisch bedingter Auswirkungen auf die Niere in den Mittelpunkt der Debatte rückt.

In der Tat passen die hier erzielten Ergebnisse recht gut zu dem von GAUER und HENRY (1956) inaugurierten Konzept, wonach Änderungen des Dehnungszustandes des Herzens, insbesondere des linken Vorhofs und der vorhofnahen Venen, die dicht mit dehnungsempfindlichen Rezeptoren besiedelt sind (NONIDEZ, 1937), (COLERIDGE, 1964), (ARNDT, 1979), reflektorisch zu entgegengesetzten Änderungen der Harnausscheidung führen. Daß bei diesem Reflex kardiale Afferenzen vagalen Ursprungs eine Rolle spielen, wird dadurch belegt, daß Ballondehung im linken Vorhof Diuresen auslöst, die durch Vaguskühlung reversibel zu unterdrücken sind (HENRY u.PEARCE, 1956).Danach liegt die Vermutung nahe, daß durch die temporäre Ausschaltung vagaler Afferenzen eine Abnahme des Füllungsvolumens simuliert wird, wodurch reflektorisch eine Antidiurese mit dem Ziel der Volumenanpassung in Gang gesetzt wird.Doch wie auch immer die Kausalverknüpfung sein mag, unsere Versuche unterstreichen die enge Verknüpfung zwischen der Herzinnervation und der Ausscheidungsfunktion der Nieren,d.h. der Flüssigkeitsbilanz des Organismus und stützen mit dem neuen

Versuchsansatz der reversiblen kardialen Denervierung durch eine perikardiale Lokalanästhesie das Konzept eines vom Herzen ausgehenden volumenregulatorischen Reflexes. Dies um so mehr, als mit den eigenen Versuchen aufgrund der weitgehend konstanten Kreislaufverhältnisse Rückwirkungen auf die Niere von der arteriellen Seite her nahezu ausgeschlossen wurden.Gerade an diesem Punkt setzt die neuerliche Kritik von GOETZ et al. (1975) an, die zunächst mit Recht darauf hinwiesen, daß eine Reihe von Experimenten, die zur Stützung des von GAUER und HENRY vorgestellten Konzeptes durchgeführt wurden, nicht nur mit einer Veränderung des Dehnungszustandes des Herzens und der intrathorakalen Gefäßabschnitte einhergingen,sondern sich mehr oder weniger stark auch auf die arterielle Hochdruckseite auswirkten.So ist zunächst nicht von der Hand zu weisen, daß z.B. Aderlaß, Orthostase und Überdruckbeatmung parallel mit einer abnehmenden Füllung der intrathorakalen Gefäße über eine Verminderung des Herzzeitvolumens auch zu Blutdruckabfällen führt, während es im Gegensatz dazu bei Transfusion, Unterdruckbeatmung, Immersion des Körpers in ein thermoindifferentes Wasserbad zu einer Zunahme der Füllung des intrathorakalen Gefäßbettes des Niederdrucksystems kommt, hier gefolgt von einer Zunahme des Herzzeitvolumens und damit des Blutdrucks.Doch diese Argumentation läßt sich sicher nicht auf unsere Beobachtungen übertragen, denn in unseren Versuchen ließen sich gerichtete Effekte auf die Druckverhältnisse des arteriellen Hochdrucksystems nicht feststellen, so daß also weder perfusionsabhängige direkte Effekte noch barorezeptorvermittelte Reflexe eine Rolle spielen.Dazu ist anzumerken, daß die beobachtete Veränderung der Nierenausscheidung nicht mit einer über Barorezeptoren vermittelten Ausscheidungsänderung der Niere zu vereinbaren ist; denn selbst starke Blutdruckänderungen in der Größenordnung von $\pm$ 30 mm Hg , die in unseren Versuchen nicht beobachtet wurden, vermögen keine reflektorische Veränderung der Nierenausscheidung auszulösen (SOMLYLAY et al., 1962), (DEETJEN, 1970).Mithin unterstreichen die hier gefundenen Ergebnisse die führende Rolle des Herzens als Ausgangsort homöo-

statischer Reflexe, die über Beeinflussung der renalen Elektrolyt- bzw. Wasserausscheidung regulierend in die Flüssigkeitsbilanz eingreifen.

Freilich läßt sich über den efferenten Schenkel des Reflexbogens aus den eigenen Versuchen keine Aussage treffen. Bekanntlich haben GAUER und HENRY ursprünglich die Rolle des ADH als Transmitter in den Vordergrund gestellt. Dies wurde später in Frage gestellt, als LEDSOME et al. (1961) eine durch Ballondehnung im linken Vorhof provozierte Diurese nicht mit einer gleichzeitigen ADH-Infusion blockieren konnten. Auch die gegenwärtigen Versuche lassen die Bedeutung des ADH bezweifeln; dagegen spricht zunächst, daß die Antidiurese mit einer Abnahme osmotisch wirksamer Bestandteile einhergeht bei gleichbleibender Ausscheidung osmotisch freien Wassers. Denkbar wäre deshalb, daß vom Herzen aus reflektorische Änderungen des Füllungszustandes zu einer Veränderung der renalen Durchblutung führen. Eine derartige Kausalverknüpfung liegt zumindest nahe, denn FREIBURG u. FRINGS (1979) konnten mit der Technik der PLA eine Abnahme der Nierendurchblutung bei sonst konstanten Kreislaufverhältnissen (Blutdruck, Blutdruckamplitude und Herzfrequenz) feststellen.

Schließlich wird von anderen Autoren auch die Beteiligung eines noch nicht näher spezifizierten natriuretischen Faktors zur Debatte gestellt (LOCKETT, 1967), (LINKENBACH et al., 1967), besonders nachdem REINHARDT et al. (1977) bei Ballondehnung des linken Vorhofs bei natriumarm ernährten, wachen Tieren eine übermäßige Natriurese beobachten konnten, die sicherlich nicht mit dem Renin-Angiotensin Mechanismus erklärt werden kann.

Trotz der Mannigfaltigkeit der efferenten Seite des diskutierten Diuresereflexes, der auch in Hinblick auf die Deutung der eigenen Ergebnisse noch einiger experimenteller Anstrengungen bedarf, steht dennoch nach Wertung der hier erzielten Ergebnisse außer Frage, daß das Herz selbst Ausgangspunkt von Reflexen ist, die über die Beeinflussung der Nierenfunktion auf die Flüssigkeitsbilanz und damit letzten Endes auf das Blutvolumen rückwirken.

5. Zusammenfassung

Die Rolle der kardialen Innervation für die Blutvolumenregulation wurde kürzlich in Frage gestellt.Die Kritik richtete sich in erster Linie gegen die angewandten Methoden, die neben der Alteration des intrathorakalen Anteils des Niederdrucksystems auch die arterielle Hochdruckseite maßgeblich beeinflußten.Somit erschien es notwendig, nach einer Methode zu suchen, die lediglich die Niederdruckseite betraf.Die Blockade der kardialen Innervation durch die perikardiale Lokalanästhesie bot sich als Methode der Wahl an.

Die Experimente wurden an 16 narkotisierten und drei wachen Hunden (mittleres Körpergewicht 16,4 $\pm$ 0,6 kg) ausgeführt.Zur reversiblen Denervierung des Herzens wurde 2%-iges Procain über zwei Katheter in den Perikardbeutel instilliert.Am normovolämischen und hypervolämischen Tier wurde der Einfluß der perikardialen Lokalanästhesie (PLA) auf die Kreislaufparameter (Blutdruck, Blutdruckamplitude, zentralvenöser Druck und Herzfrequenz) und die renale Elektrolyt- und Flüssigkeitsausscheidung untersucht. Die Hypervolämie wurde durch Blutvolumenexpansion um 15 -25% des geschätzten Blutvolumens (i.e. 200 - 400 ml) mit einem isoosmotisch-isoonkotisch eingestellten Plasmaexpander herbeigeführt.

Die PLA resultierte in einer Abnahme der Harnausscheidung um 42,8 % ($2p<0,001$) am normovolämischen Tier und sie unterdrückte die normalerweise durch Volumenexpansion zu provozierende Diurese in allen Versuchen (vier narkotisierte und zwei wache Hunde). Die Abnahme der Harnausscheidung bzw. der osmolaren Clearance ging mit einer Abnahme der Natrium- und Kaliumausscheidung einher, die Freiwasserclearance hingegen blieb unverändert.Nach Auswaschen des Procains waren die beobachteten Veränderungen reversibel.Demgegenüber konnte weder am hyper- noch am normovolämischen Tier ein Einfluß der PLA auf Herzfrequenz, Blutdruck und Blutdruckamplitude statistisch gesichert werden.

Die Narkose hat offensichtlich keinen Einfluß auf die erzielten renalen Ausscheidungsveränderungen infolge der PLA.

Da also die Druckverhältnisse auf der arteriellen Hochdruckseite wie auch die Herzfrequenz durch die perikardiale Lokalanästhesie nicht gerichtet beeinflußt wurden, liegt der Schluß nahe, daß die exkretorische Funktion der Niere sehr eng mit der kardialen Innervation, hauptsächlich der afferenten, verknüpft ist; denn ohne gerichtete Effekte auf die Kreislaufparameter führt die PLA zu einer reversiblen Antidiurese.

Der oben erwähnten Kritik muß deshalb entgegen gehalten werden, daß den Einflüssen der arteriellen Hochdruckseite auf die Nierenfunktion zu große Bedeutung beigemessen wurde.

6. Literaturverzeichnis

1. ARNDT,J.O., Diuresis induced by water infusion into the carotid loop and its inhibition by small hemorrhage Pflügers Arch. 282: 313 - 322 (1965)
2. ARNDT,J.O., Neurophysiological properties of atrial mechanoreceptors in: Cardiac receptors ,Ed.:R.HAINSWORTH, D.KIDD, R.J.Linden Cambridge Universitiy Press 1979 (in press)
3. ATKINS, J.M.,L.D.HORWITZ, Cardiac autonomic blockade in exercising dogs J.Appl.Physiol.: Respirat.Environ. Exercise Physiol. 42(6):878 - 883 (1977)
4. BAZETT,H.C.,S.THURLOW,C.CROWELL,W.STEWART, Studies on the effects of bath on man II. The diuresis caused by warm baths, together with some observations on urinary tides. Am.J.Physiol.70: 430 - 451 (1921)
5. BECK,W.,C.N.BANARD,V.SCHRIRE, Heart rate after cardiac transplantation Circul.XL: 437 - 445 (1969)
6. BORST, J.G.G., The maintance of an adequate cardiac output by the regulation of the urinary excretion of water and sodium chloride; an essential factor in the genesis of oedema, Act.med.Scan. 130,Suppl.2o7: 1 -71 (1948)
7. BORST, J.G.G., L.A.deVries,A.M.van LEEUWEN,G.J.H.den OTTOLANDER,V.CEJKA, The maintance of circulatory stability at the expense of volume and electrolyte stability, Clin.Chim.Act. 5: 887 - 914 (1960)
8. BRAZIER,M.A.B., The neurophysiological background for anesthesia , Springfield (Illinois,USA),Thomas 1972
9. BÜCH,H.P., W.RUMMEL, Lokalanästhetika -Lokalanästhesie in: Allg.und spez.Pharmakologie und Toxikologie,Hrsg.: W.FORTH, D.HENSCHLER, W.RUMMEL, 2.überarb. u.erw.Aufl., Mannheim, 1977
10. CHIEN,S., S.USAMI,R.L.SIMMONS, F.F.McALLISTER, M.J.GREGERSEN Blood volume and age: repeated mesurements on normal men after 17 years, J.Appl.Physiol. 21: 583 - 588 (1966)

11. COLERIDGE,H.M.,J.C.G.COLERIDGE,C.KIDD, Cardiac receptors in the dog with particular reference to two types of afferent ending in the ventricular wall J.Physiol. 174: 323 - 339 (1964)
12. COWLEY,A.W.,J.F.LIARD,A.C.GUYTON , Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs, Circ.Res.32: 564 - 576 (1973)
13. DEETJEN,P., Nierenphysiologie in: GAUER,O.H.,K.KRAMER, R.JUNG, Physiologie d.Menschen, Bd.7, München - Berlin-Wien (Urban&Schwarzenberg) 1970
14. EPSTEIN,M., Renal effects of head-out water immersion in man: Implication for an understanding of volume homeostasis, Physiol.Rev. 58: 530 - 575 (1978)
15. FREIBURG,N.,F.FRINGS, Nierendurchblutung, glomeruläre Filtrationsrate und Ausscheidungsfunktion der Niere unter perikardialer Lokalanästhesie beim Hund, med. Diss.,Univ.Düsseldorf, (in Vorbereitung)
16. GAUER,O.H.,J.P.HENRY, Beiträge zur Homöostase des extraarteriellen Kreislaufs Volumenregulation als unabhängiger physiologischer Parameter, Klin.Wschr. 34: 356 - 382 (1956)
17. GAUER,O.H.,J.P.HENRY, Neurohumeral control of plasma volume, Int.Rev.Physiol. Cardiovas.Physiol.II 9: 145 - 190 (1976)
18. GOETZ,K.L.,G.C.BOND,D.D.BLOXHAM, Atrial receptors and renal function, Physiol.Rev. 55: 157 - 205 (1975)
19. GUYTON,A.C.,T.G.COLEMAN, Long-term regulation of the circulation: interrelationship with body fluid volumes p. 179 - 201, in: J.T.REEVE u.A.C.GUYTON,Physiological basis of regulation and exchange, Philadelphia - London, Saunders,1967
20. HABERICH,F.J.,O.AZIZ,P.E.NOWACKI, Über einen osmotisch tätigen Mechanismus in der Leber, Pflügers Arch. 285: 73 - 89 (1965)

21. HENRY,J.P.,O.H.GAUER,J.L.REEVES, Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow Circ.Res. 4: 85 - 90 (1956)
22. HENRY,J.P., J.W.PEARCE, The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow, J.Physiol. 131: 572 - 585 (1956)
23. HENRY,J.P.,P.D.GUPTA,J.P.MEEHAN,R.SINCLAIR,L.SHARE, The role of afferents from the low pressure system in the release of antidiuretic hormone during non hypotensive hemorrhage, Can.J.Physiol.46: 287 - 295 (1968)
24. JOSE,A.D., Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man, Am.J.Cardiol. 18: 476 - 478 (1966)
25. LADD,M., Renal excretion of sodium and water in man as affected by prehydration, saline infusion, pitressin and thiomerin, J.Appl.Physiol. 4: 602 - 619 (1951/52)
26. LEDSOME,J.R.,R.J.LINDEN,W.J.O CONNOR, The mechanism by which distention of the left atrium produces diuresis in anaesthetized dogs, J.Physiol. 159: 87 - 100 (1961)
27. LINKENBACH,H.J.,P.ECKERT,O.H.GAUER, Nachweis eines diuretischen Faktors im menschlichen Herzen während der Expansion des intrathorakalen Blutvolumens ausgelösten Diuresen, Pflügers Arch. 293: 107 - 114 (1967)
28. LOCKETT,M.F.,R.W.RETALLACK, The release of a renally active substance by perfused rat hearts, J.Physiol. 212: 733 - 738 (1971)
29. NONIDEZ,J.F., Identification of the receptor areas in the venae cavae and pulmonary veins which initiate reflex cardiac acceleration (Bainbridge reflex) Am.J. Anat. 60/61: 202 - 230 (1937)
30. PASCH, U., Reversible Blockade myelinisierter vagaler Afferenzen durch perikardiale Lokalanästhesie an der Katze, med.Diss., Univ.Düsseldorf, in Vorbereitung

31. POHL,M., Blockade sympathischer und vagaler Herzafferenzen durch perikardiale Lokalanästhesie mit Procain an Katzen, med.Diss., Univ.Düsseldorf, in Vorbereitung
32. REEVES,J.T.,R.T.GROVER,G.F.FILLEY,S.G.BLOUNT, Cardiac output in normal resting man, J.Appl.Physiol. 16: 276 - 289 (1961)
33. REINHARDT,H.W.,G.KACZMARCZYK,R.EISELE,B.ARNOLD,F.EIGENHEER,U.KUHL, Left atrial pressure and sodium balance in conscious dogs on a low sodium intake, Pflügers Arch. 370: 59 - 66 (1977)
34. SAMODELOV,L.F.,U.PASCH,J.O.ARNDT, Reversible blockade of cardiac afferents of cats by pericardial instillation of local anesthetics, Pflügers Arch.Supp. 373: 70 (1978)
35. SCHER,A., Carotid and aortic regulation of arterial blood pressure, Circ.56: 521 - 528 (1977)
36. SOMLYAY,L.,H.L.THRON,K.PETRAN,G.CARL, Die Nierenfunktion während doppelseitiger Carotisabklemmung am wachen Hund, Pflügers Arch. 276: 117 - 141 (1962)
37. VERNEY,E.B., The antidiuretic hormone and factors which determine its release, Proc.Roy.Soc.London B 135: 25 - 105 (1948)
38. ZEHR,J.E.,A.HAWE,A.G.TSAKIRIS,G.C.RASTELLI,D.G.McGOON, W.E.SEGAR, ADH levels following non hypotensive hemorrhage in dogs with chronic mitral stenosis, Am.J.Physiol. 221: 312 - 317 (1971)

Wir danken Herrn Prof.Dr.med. Joachim O.Arndt für die Überlassung des Themas und für die wertvollen Anregungen bei der Durchführung der Experimente und der Fertigstellung der Arbeit.
Zu besonderem Dank sind wir Herrn L.F.Samodelov verpflichtet, der uns bei der technischen Durchführung der Versuche tatkräftig zur Seite stand.
Ein besonderes Lob gebührt Frau E.Pütz und Frl.A. Nebert für die Laborarbeit und die Fertigstellung der Zeichenunterlagen.

Lebensläufe

Ulrich Gussor: Geboren am 22.11.1948 als Sohn der Eheleute Hans Gussor und seiner Ehefrau Elfriede Gussor, geb. Wascheidt, in Kettwig/Ruhr. Nach Abschluß der Volksschule im Jahre 1959 Wechsel zum Röntgengymnasium in Remscheid-Lennep. Abitur im Juni 1969. Apothekerassistent von Juni 1971 bis März 1974. Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf. Die ärztliche Vorprüfung wurde am 23.09.1976 und der erste Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 20.09.1977 bestanden.

Klaus-Dieter Stühmeier: Geboren am 14.04.1953 als Sohn der Eheleute Ernst Stühmeier und seiner Ehefrau Margarete, geb. Müller, in Bochum. Nach dem Besuch der Volksschule Wechsel zum Lessing-Gymnasium Bochum-Langendreer. Abitur im Mai 1973. Studium der Psychologie an der Ruhr-Universität Bochum im Wintersemester 1973/74. Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf im Sommersemester 1974. Die ärztliche Vorprüfung wurde am 23.09.1976 und der erste Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 20.09.1977 bestanden.